



Attorney Docket: _____

RECEIVED

NOV 5 1984

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE GROUP 120

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, D.C. 20231 on the date noted below:

Applicant : Takao YOSHIOKA et al

Serial No. : 644,996

Filed : August 28, 1984

Art Unit : 125

Examiner :

Attorney: _____

Dated: October 23, 1984

SUBMISSION OF: () FORMAL DRAWINGS

(X) PRIORITY DOCUMENT(S)

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks
Washington, D. C. 20231

Sir:

Enclosed are:

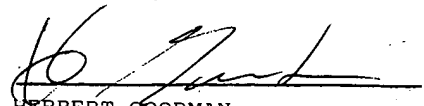
() Formal drawings - _____ sheet(s), Figs. 1-_____;

(X) Certified copy(ies); priority is claimed under 35 USC 119:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filing Date:</u>
Japan	158375/1983	August 30, 1983

Respectfully submitted,

HG/fs.
Frishauf, Holtz, Goodman
and Woodward, P.C.
261 Madison Avenue
New York, N. Y. 10016
(212) 972-1400


HERBERT GOODMAN
REG. NO. 17,081

BEST AVAILABLE COPY

USSR 644,996
Group 125/3



日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
Office.

年月日 Application: 1983年8月30日
番号 Application Number: 昭和58年特許願第158375号
人 (s): 三共株式会社

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

1983年8月27日

特許庁長官 志賀
Director-General,
Patent Office



出証昭 59-19740



特 許 願

〔特許法第38条ただし書の規定による特許出願〕
(1)

昭和58年 8 月 30 日

(6,300 円)

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿



1. 発明の名称

ユウドウタイ セイゾウホウ
チアゾリシン誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 3

3. 発 明 者

シナガワ ク ヒロマチ
居 所 東京都品川区広町1丁目2番58号
サンキョウ カ ガクケンキョウシヨナイ
三共株式会社化学研究所内

氏 名 ヨシ 吉 オカ 岡 タカ 孝 オ 雄 (外4名)

4. 特許出願人

住 所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6
名 称 (185) 三共株式会社
代表者 取締役社長 河 村 喜 典

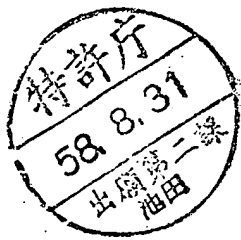
5. 代 理 人

居 所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号
三共株式会社内
電 話 492 - 3131

氏 名 弁理士 (6007) 檜 出 庄 治

6. 添付書類の目録

- | | |
|-------------|-----|
| (1) 明 細 書 | 1 通 |
| (2) 図 面 | なし |
| (3) 委 任 状 | 1 通 |
| (4) 願 書 副 本 | 1 通 |



方 式 審 査



58 158375



7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者

居所 ^{シナガワ ク ヒロマチ} 東京都品川区広町1丁目2番58号
^{サンキョウ} 三共株式会社 ^{カ ガクケンキョウシヨナイ} 化学研究所内

氏名 ^{キタ} 北 ^{ザワ} 沢 ^{エイ} 栄 ^{イチ} 一

居所 同 所

氏名 ^{クルマ} 車 ^ダ 田 ^{トモ} 知 ^{ユキ} 之

居所 ^{シナガワ ク ヒロマチ} 東京都品川区広町1丁目2番58号
^{サンキョウ} 三共株式会社 ^{セイブツケンキョウシヨナイ} 生物研究所内

氏名 ^{ヤマ} 山 ^{ザキ} 崎 ^{ミツ} 光 ^オ 郎

居所 同 所

氏名 ^ヘ 長 ^セ 谷 ^{ガワ} 川 ^{カズ} 和 ^オ 雄

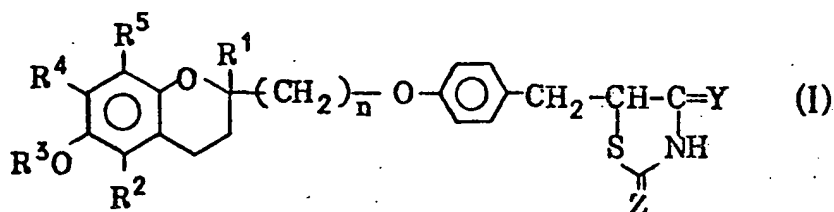
明 細 書

1. 発明の名称

チアゾリジン誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

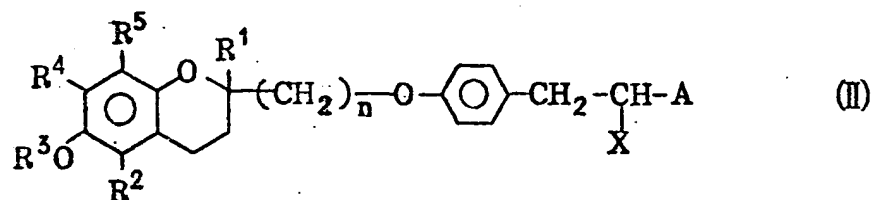
1. 一般式



〔式(I)中、R¹およびR²は同一または異なつて水素原子または低級アルキル基を、R³は水素原子、脂肪族低級アシル基、脂環式アシル基、置換基を有していてもよい芳香族アシル基、複素環アシル基、置換基を有していてもよい芳香脂肪族アシル基、低級アルコキシカルボニル基またはアラルキルオキシカルボニル基を、R⁴およびR⁵は同一または異なつて、水素原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を、nは1乃至3の整数を、Yは酸素原子、またはイミノ基を、Zは酸素原子、硫黄原子、またはイミ

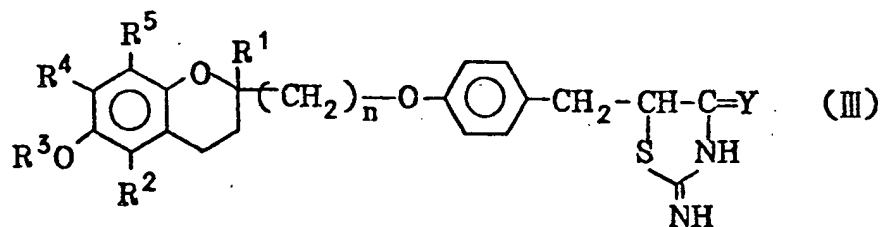
ノ基を示す。〕で表わされるチアゾリジン誘導体およびその薬理上許容される塩。

2. 一般式



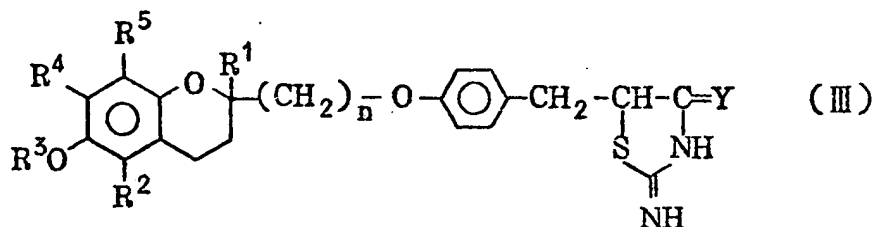
〔式(Ⅲ)中、 R^1 および R^2 は同一または異なつて水素原子または低級アルキル基を、 R^3 は水素原子、脂肪族低級アシル基、脂環式アシル基、置換基を有していてもよい芳香族アシル基、複素環アシル基、置換基を有していてもよい芳香脂肪族アシル基、低級アルコキシカルボニル基またはアラキルオキシカルボニル基を、 R^4 および R^5 は同一または異なつて、水素原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を、 n は1乃至3の整数を、 X はハロゲン原子を、 A はシアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、または式 $-\text{COOM}$ (式中、 M は等価の陽イオンを示す。) で表わされる基を示す。〕で表わされる化合物とチオ尿素を反

ることを特徴とする
 応させも一般式



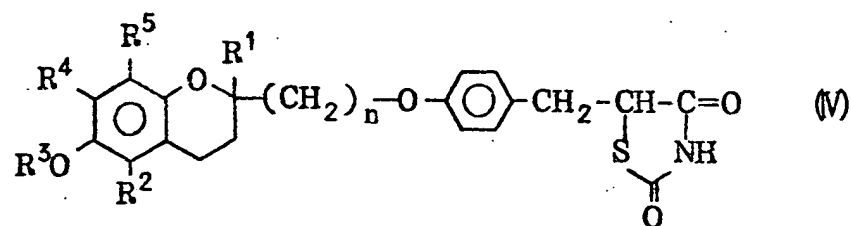
〔式(Ⅲ)中、Yは酸素原子、またはイミノ基を示し、R¹, R², R³, R⁴, R⁵ および n は前記と同義を示す。〕で表わされるチアゾリジン誘導体およびその薬理上許容される塩の製造法。

3. 一般式



〔式(Ⅲ)中、R¹ および R² は同一または異なつて水素原子または低級アルキル基を、R³ は水素原子、脂肪族低級アシル基、脂環式アシル基、置換基を有していてもよい芳香族アシル基、複素環アシル基、置換基を有していてもよい芳香脂肪族アシル基、低級アルコキシカルボニル基

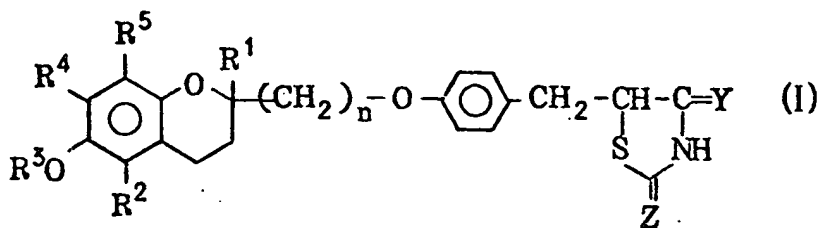
またはアラルキルオキシカルボニル基を， R^4 および R^5 は同一または異なつて、水素原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を， n は1乃至3の整数を， Y は酸素原子、またはイミノ基を示す。〕で表わされる化合物を加水分解することを特徴とする一般式



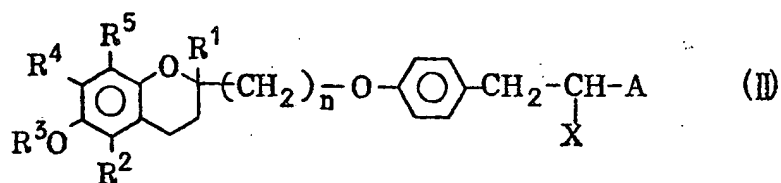
〔式(V)中、 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 および n は前記と同義を示す。〕であらわされるチアゾリジン誘導体およびその薬理上許容される塩の製造法。

3. 発明の詳細な説明

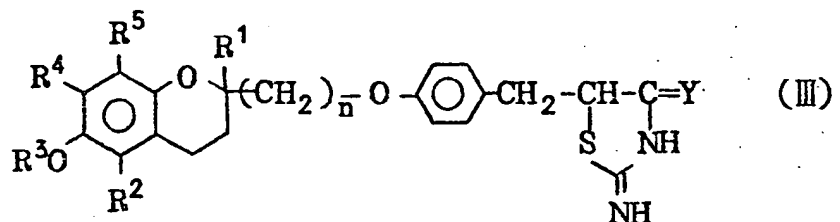
本発明は血中脂質改善作用すなわち血中過酸化脂質低下作用、血中トリグリセライド低下作用および血中コレステロール低下作用を有し、かつ極めて低毒性の新規チアゾリジン^ジ誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明は一般式



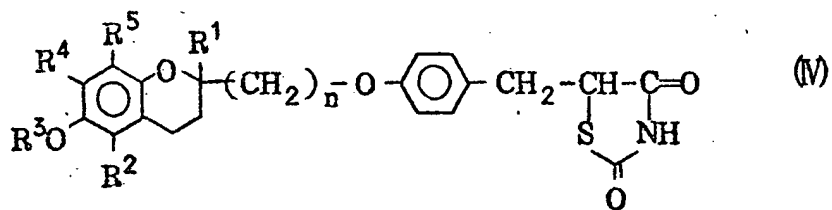
〔式(I)中、 R^1 および R^2 は同一または異なつて水素原子または低級アルキル基を、 R^3 は水素原子、脂肪族低級アシル基、脂環式アシル基、置換基を有していてもよい芳香族アシル基、複素環アシル基、置換基を有していてもよい芳香脂肪族アシル基、低級アルコキシカルボニル基またはアラキルオキシカルボニル基を、 R^4 および R^5 は同一または異なつて、水素原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を、 n は1乃至3の整数を、 Y は酸素原子、またはイミノ基を、 Z は酸素原子、硫黄原子、またはイミノ基を示す。〕で表わされるチアゾリジン誘導体に関し、さらに、その製造法すなわち一般式



〔式(Ⅲ)中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 および n は、前記と同義を示し、 X はハロゲン原子を、 A はシアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、または式 $-COOM$ (M は等価の陽イオンを示す。) で表わされる基を示す。〕で表わされる化合物とチオ尿素を反応させて一般式



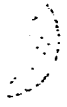

〔式(Ⅲ)中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n および Y は前述と同義を示す。〕で表わされるチアゾリジン誘導体の製造法，ならびに前記一般式(Ⅲ)で表わされる化合物を加水分解することを特徴とする一般式



[式(Ⅳ)中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 および n は前記と同義を示す。) で表わされるチアゾリジン誘導体の製造法に関する。

前記一般式(I)において、 R^1 および R^2 が低級アルキル基を示す場合、 R^1 および R^2 は同一または異なつてメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 n -ペンチル、イソペンチルなど直鎖状または分枝鎖状の炭素数1乃至5のものがあげられる。


R^3 がアシル基を示す場合、 R^3 はホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、メタアクロイル、クロトノイルのような不飽和結合を有してもよい炭素数1乃至6の脂肪族アシル基、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニルのような脂環式アシル基、ベンゾイル、 p -ニトロベンゾイル、 m -フルオロベンゾイル、 o -クロロベンゾイル、 p -アミノベンゾイル、 m -ジメチルアミノベンゾイル、 o -メトキシ



ベンゾイル、3,4 - ジクロロベンゾイル、3,5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシベンゾイル、1 - ナフトイルのような芳香族アシル基、2 - フロイル、3 - テノイル、3 - ピリジンカルボニル、4 - ピリジンカルボニルのような複素環アシル基、フェニルアセチル、p - クロロフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、シンナモイルのような置換基を有してもよく、また不飽和結合を有してもよい芳香脂肪族アシル基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルのような低級アルコキシ若しくはアラルキルオキシカルボニル基があげられる。

R^4 および R^5 がアルキル基を示す場合、 R^4 および R^5 は同一または異なつてメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチルなど直鎖状または分枝鎖状の炭素数 1 乃至 5 のものがあげられる。

R^4 および R^5 がアルコキシ基を示す場合、 R^4



および R^5 は同一または異なつてメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシがあげられる。また、隣接する R^4 および R^5 は一緒になつて形成するメチレンジオキシあるいはエチレンジオキシのような低級アルキレンジオキシ基を示してもよい。

本発明の前記一般式(I)で表わされる目的化合物は、常法に従つて薬理上許容し得る無毒性塩とすることができるが、そのような塩として例えばナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属の塩あるいはカルシウムのようなアルカリ土類金属の塩をあげることができる。

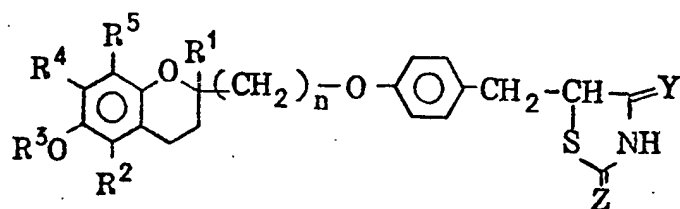
従来、チアゾリジン誘導体が血中脂質、糖低下作用を有し、かつ低毒性とされていることは、特開昭 55-22636 号および Chem. Pharm. Bull. 30, 3580 (1982) において公知である。

しかるに本発明者らは前記一般式(I)を有する誘導体を鋭意研究中、化合物(I)は、Biochem. Biophys. Res. Commun. 95, 734-737 (1980) に示されるラット肝ミクロソーム脂質の過酸化

抑制試験において、強力な過酸化脂質低下作用を有するのみならず、アロキサンの誘発せしめたマウスの実験的高脂血症試験において、血中過酸化脂質、トリグリセライド、およびコレステロールを低下せしめるきわめて優れた薬理効果を示すこと；毒性に関しては実験動物たとえばラットに対し、食欲減退作用、体重増加抑制作用、とりわけ、肝腫大作用がきわめて低いこと等を見出して本発明を完成するに至った。

以上の試験の結果から本発明のチアゾリジン誘導体(I)は人の高脂血症，糖尿病およびそれらの合併症の治療に有用であることが期待される。投与方法は、たとえば錠剤，カプセル剤，散剤，顆粒剤などとして経口的に用いられるほか注射剤，坐剤などとして、非経口的に投与することができる。その投与量は症状、年齢などによつて異なるが、例えば高脂血症治療剤として用いる場合は成人につき通常1日50mg～1gを経口的または非経口的に、投与することができる。

本発明のチアゾリジン誘導体(I)の具体例としてたとえば、次表に示すような構造式を有する化合物があげられる。

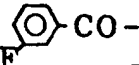
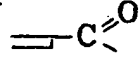


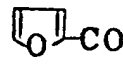


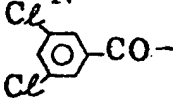
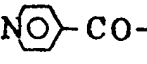

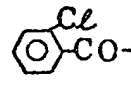


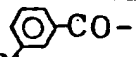
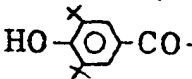
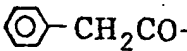
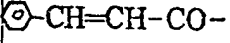
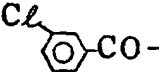
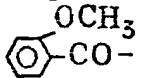
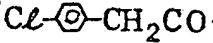
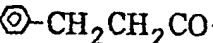
化合物 No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	Y	Z
1	Me	Me	H	Me	Me	1	O	O
2	Me	Me	H	Me	H	1	O	O
3	Me	H	H	t-Bu	H	1	O	O
4	Me	H	H	H	H	1	O	O
5	Et	Me	H	Me	Me	1	O	O
6	H	Me	H	Me	Me	1	O	O
7	Me	H	H	Me	Me	1	O	O
8	Me	H	H	iso-Pr	H	1	O	O
9	Me	iso-Pr	H	iso-Pr	H	1	O	O
10	Me	H	H	n-Pr	H	1	O	O
11	Me	Me	H	Me	Me	2	O	O
12	Me	Me	H	Me	H	2	O	O








化合物 №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	Y	Z
13	Me	H	H	t-Bu	H	2	O	O
14	Me	H	H	H	H	2	O	O
15	Et	Me	H	Me	Me	2	O	O
16	H	Me	H	Me	Me	2	O	O
17	Me	iso-Pr	H	iso-Pr	Me	2	O	O
18	n-Pr	H	H	n-C ₅ H ₁₁	H	2	O	O
19	Me	Me	H	MeO	MeO	1	O	O
20	H	Me	H	MeO	MeO	1	O	O
21	Et	Me	H	MeO	MeO	1	O	O
22	Me	Me	H	O-CH ₂ -O		1	O	O
23	Me	Me	H	MeO	MeO	2	O	O
24	Me	Me	H	Me	Me	3	O	O
25	H	H	H	t-Bu	Me	3	O	O
26	H	H	H	H	H	1	O	O
27	Me	H	H	Me	H	1	O	O
28	n-Pr	Me	H	Me	Me	1	O	O
29	iso-Pr	H	H	t-Bu	H	1	O	O
30	n-Bu	Me	H	Me	Me	1	O	O

化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	Y	Z
31	iso-Bu	H	H	iso-Pr	H	1	O	O
32	n-C ₅ H ₁₁	Me	H	Me	Me	1	O	O
33	iso-C ₅ H ₁₁	Me	H	Me	H	1	O	O
34	Me	Me	H	Me	Me	1	O	NH
35	Me	iso-Pr	H	iso-Pr	H	1	O	NH
36	Me	H	H	t-Bu	H	1	O	NH
37	Me	H	H	H	H	1	O	NH
38	Et	Me	H	Me	Me	1	O	NH
39	Me	Me	H	MeO	MeO	1	O	NH
40	H	Me	H	MeO	MeO	1	O	NH
41	Et	Me	H	MeO	MeO	1	O	NH
42	Me	H	H	Me	H	1	O	NH
43	Me	Me	H	Me	Me	2	O	NH
44	Me	H	H	H	H	2	O	NH
45	Me	H	H	t-Bu	H	2	O	NH
46	Me	Me	H	MeO	MeO	2	O	NH
47	Et	Me	H	MeO	MeO	2	O	NH
48	H	Me	H	MeO	MeO	2	O	NH

化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	Y	Z
49	Me	Me	H	Me	Me	3	O	NH
50	Me	Me	H	Me	Me	1	NH	NH
51	Me	Me	H	Me	H	1	NH	NH
52	Me	H	H	t-Bu	H	1	NH	NH
53	Me	H	H	H	H	1	NH	NH
54	H	H	H	t-Bu	H	1	NH	NH
55	Me	Me	H	MeO	MeO	1	NH	NH
56	H	Me	H	MeO	MeO	1	NH	NH
57	Et	Me	H	MeO	MeO	1	NH	NH
58	Me	Me	H	Me	Me	2	NH	NH
59	Me	H	H	t-Bu	H	2	NH	NH
60	Me	H	H	H	H	2	NH	NH
61	Me	Me	H	MeO	MeO	3	NH	NH
62	Me	Me	H	Me	Me	1	O	S
63	Me	Me	H	Me	Me	1	NH	S
64	Me	Me	H	MeO	MeO	1	O	S
65	H	Me	H	MeO	MeO	1	NH	S
66	Me	Me	CH ₃ CO-	Me	Me	1	O	O

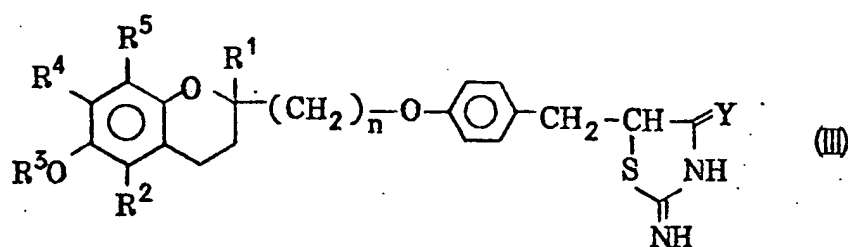
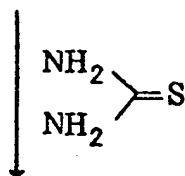
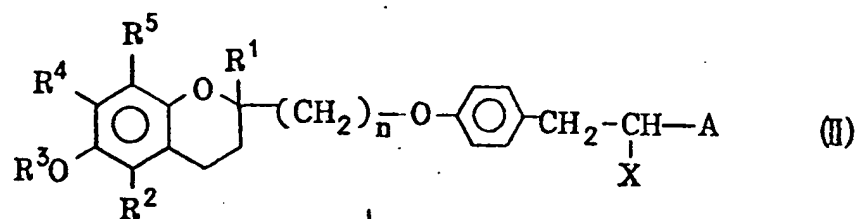
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	Y	Z
67	Me	Me	C ₆ H ₅ CO-	Me	Me	1	O	O
68	Me	H	CH ₃ CO-	t-Bu	H	1	O	O
69	Me	H	CH ₃ CO-	H	H	1	O	O
70	Et	Me	>CO-	Me	Me	1	O	O
71	Me	Me	CH ₃ CO-	Me	Me	2	O	O
72	Me	Me	 CO-	Me	H	2	O	O
73	Me	H	 CO-	t-Bu	H	2	O	O
74	Me	H	C ₆ H ₁₃ CO-	H	H	2	O	O
75	Et	Me	H ₂ N-  CO-	Me	Me	2	O	O
76	H	Me	 CO-	Me	Me	2	O	O
77	Me	iso-Pr	 CO-	iso-Pr	Me	2	O	O
78	n-Pr	H	 CO-	n-C ₅ H ₁₁	H	2	O	O
79	Me	Me	 CO-	MeO	MeO	1	O	O
80	H	Me	 CO-	MeO	MeO	1	O	O
81	Et	Me	n-C ₄ H ₉ CO-	MeO	MeO	1	O	O
82	Me	Me	 CO-	O-CH ₂ -O		1	O	O
83	Me	Me	O ₂ N-  CO-	MeO	MeO	2	O	O
84	Me	Me	 CO-	Me	Me	3	O	O

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	Y	Z
85	H	Me	 -CO-	t-Bu	H	3	O	O
86	H	H	Me ₂ N-CH ₃ CO-	H	H	1	O	O
87	Me	H	CH ₃ CO-	Me	H	1	O	O
88	Me	Me	CH ₃ CO-	Me	Me	1	O	NH
89	Me	iso-Pr	CH ₃ CO	iso-Pro	H	1	O	NH
90	Me	H	HO-  -CO-	t-Bu	H	1	O	NH
91	Me	H	CH ₃ CO-	H	H	1	O	NH
92	Et	Me	 -CH ₂ CO-	Me	Me	1	O	NH
93	Me	Me	 -CO-	MeO	MeO	1	O	NH
94	H	Me	Cl-  -CO-	MeO	MeO	1	O	NH
95	Et	Me	C ₄ H ₉ CO-	MeO	MeO	1	O	NH
96	Me	H	CH ₃ CO-	Me	H	1	O	NH
97	Me	Me	 -CO-	Me	Me	2	O	NH
98	Me	H	+CO-	H	H	2	O	NH
99	Me	H	CH ₃ CH ₂ CO-	t-Bu	H	2	O	NH
100	Me	Me	EtO-CO-	MeO	MeO	2	O	NH
101	Et	Me	Cl-  -CH ₂ CO-	MeO	MeO	2	O	NH
102	H	Me	 -CH ₂ CH ₂ CO-	MeO	MeO	2	O	NH

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	Y	Z
103	Me	Me	 -CH ₂ O-C(=O)-	Me	Me	3	O	NH
104	Me	Me	 -CO-	Me	Me	1	NH	NH
105	Me	Me	 -CO-	Me	H	1	NH	NH
106	Me	H	CH ₃ CO-	t-Bu	H	1	NH	NH
107	Me	H	CH ₃ CO-	H	H	1	NH	NH
108	H	H	CH ₃ CO-	t-Bu	H	1	NH	NH
109	Me	H	CH ₃ CO-	CH ₃	H	1	NH	NH
110	Me	Me	CH ₃ CO-	MeO	MeO	1	NH	NH
111	H	Me	CH ₃ CO-	MeO	MeO	1	NH	NH
112	Et	Me	CH ₃ CO-	MeO	MeO	1	NH	NH
113	Me	Me	MeOCO-	Me	Me	2	NH	NH
114	Me	H	 -CO-	t-Bu	H	2	NH	NH
115	Me	H	HCO-	H	H	2	NH	NH
116	Me	Me	 -CO-	MeO	MeO	3	NH	NH
117	Me	Me	CH ₃ CO-	Me	Me	1	O	S
118	Me	Me	CH ₃ CO-	Me	Me	1	NH	S
119	Me	Me	CH ₃ -  -CO-	MeO	MeO	1	NH	S
120	H	Me	 -CO-	MeO	MeO	1	NH	S

さらに、本発明の化合物 (I) において、好適な化合物としては、 R^1 が低級アルキル、特にメチルであり； R^2 が水素原子または低級アルキル、さらに水素原子またはメチル、イソプロピルであり、特にメチルであり； R^3 が水素原子または脂肪族低級アシル、芳香族アシル、さらに水素原子、アセチル、ベンゾイル、特に水素原子であり； R^4 が水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシ、さらにメチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、メトキシ、さらに望ましくはメチル、*tert*-ブチル、特にメチルであり； R^5 が水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、さらに水素原子、メチル、メトキシ、特にメチルであり； n が 1 であり； Y が酸素原子であり； Z が酸素原子またはイミノ基、特に酸素原子である化合物をあげることができる。

本発明のチアゾリジン誘導体 (I) は、たとえば次のようにして製造することができる。すなわち、式 (I) 中、 Z がイミノ基である化合物 (III) は、一般式 (III)

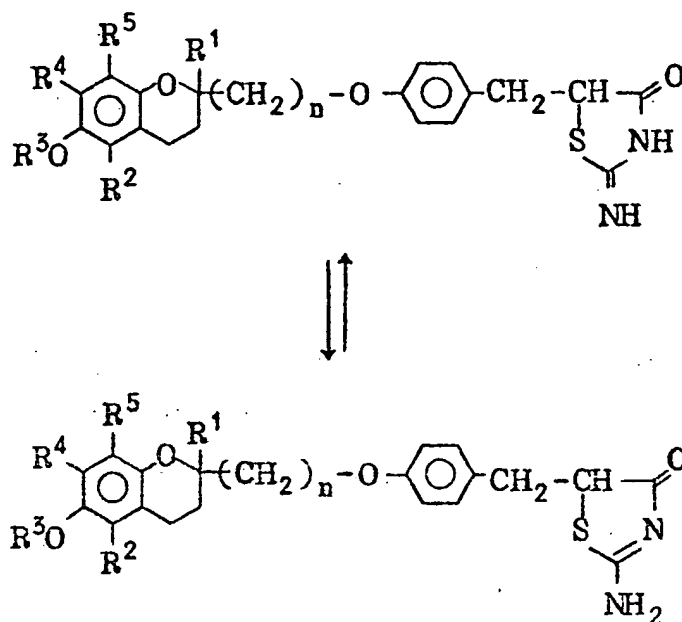


で表わされる化合物とチオ尿素を反応させることによつて得られる。

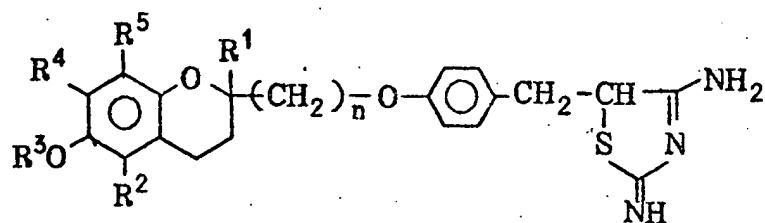
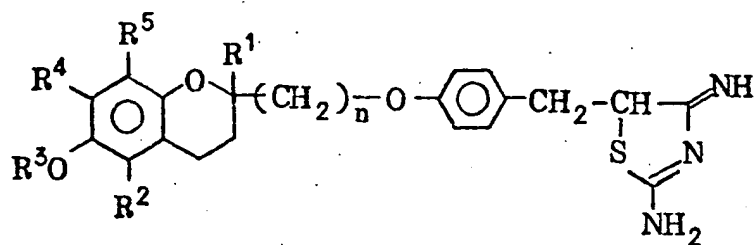
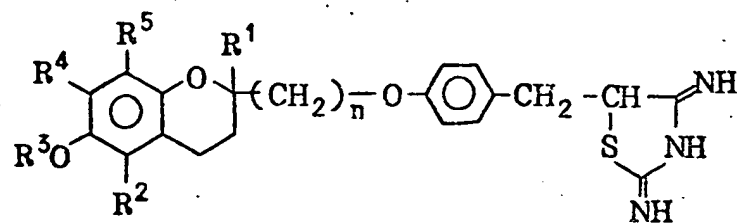
上記式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , n および Y は前記のものと同義を示し、 A はシアノ基、カルボキシ基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 n -プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、 n -ブトキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル基、カルバモイル基または式 $-\text{COOM}$ 基（式中、 M は例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウムのような金属原子またはアンモニウム基等の

等価の陽イオンを示す。)を表わし、Xは例えば塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子を表わす。なお、化合物(Ⅲ)には下記で示されるように、互変異性体が考えられるが、便宜上これらを単に式(Ⅲ)として表わす。

Yが酸素原子のとき、



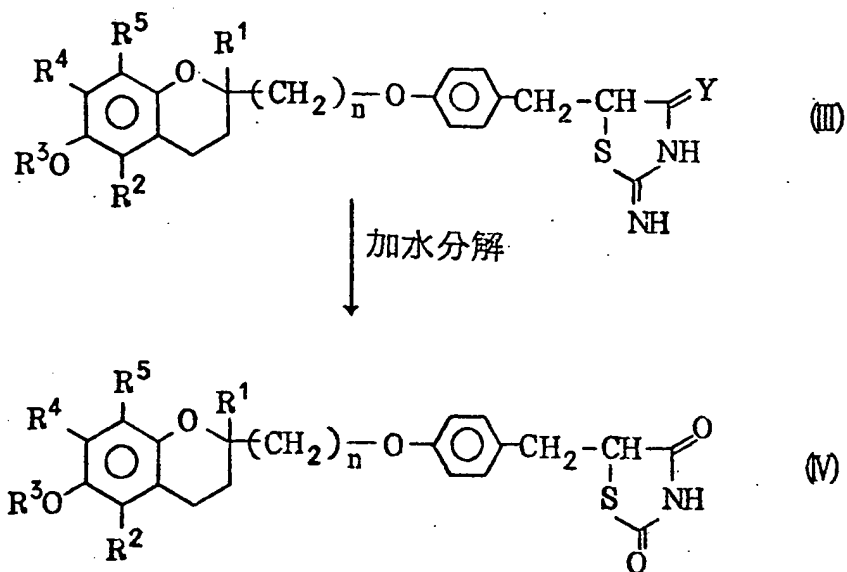
Yがイミノ基であるとき、



化合物(Ⅱ)とチオ尿素との反応は通常溶媒
 中に行なわれる。該溶媒としては、たとえばメ
 タノール、エタノール、プロパノール、ブタノ
 ール、エチレングリコールモノメチルエーテル
 などのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジ
 オキサンなどエーテル類、アセトン、シメチル

スルホキシド，スルホラン，ジメチルホルムアミドなどがあげられる。化合物（Ⅱ）とチオ尿素との使用モル比は特に限定されないが、化合物（Ⅱ）に対して当モルよりやや過剰のチオ尿素を使用するのがよい。好ましくは化合物（Ⅱ）1モルに対し、1～2モルである。反応温度，反応時間などの反応条件は用いられる原料，溶媒などにより異なるが、通常反応は溶媒の沸点もしくは80乃至150℃で、1時間乃至十数時間行なわれる。

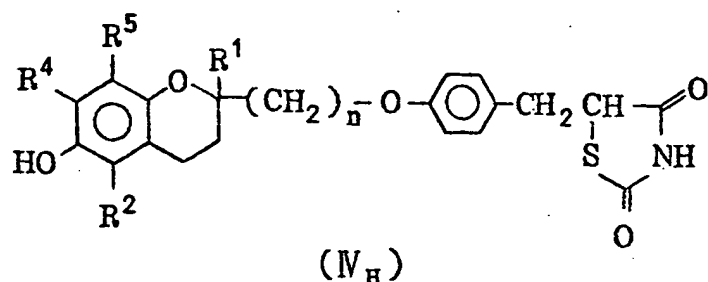
式(I)中、YとZが共に酸素原子である本発明の化合物（Ⅳ）は、化合物（Ⅲ）を、単離もしくは単離することなく、加水分解することによって製造することができる。



加水分解工程は化合物（Ⅲ）を適当な溶媒中（たとえばスルホランなど）水，酢酸のような有機酸および硫酸，塩酸のような鉱酸の存在下加熱することにより行なわれる。酸の添加量は、通常化合物（Ⅲ）１モルに対し、０．１～１０モル、好ましくは０．２～３モル、水あるいは水性溶媒の添加量は、化合物（Ⅲ）１モルに対し通常大過剰である。反応温度は通常、５０乃至１００℃であり、加熱時間は通常数時間乃至十数時間である。なお、この加水分解工程を経たのちは、化合物（Ⅳ）中の R^3 は通常水素原子を


示す (N_H) が、反応条件をえらぶことにより、アシル基を残すこともできる。

この工程において得られたフェール性水酸基を有するチアゾリジン類 (N_H) は常法により、



ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属，カルシウムのようなアルカリ土類金属，アルミニウムのような三価の金属若しくはアンモニウムのような種々の陽イオンとの塩を形成させることができる。

また (N_H) は、酸ハロゲン化物、酸無水物のようなアシル化剤，または芳香族カルボン酸、脂肪族カルボン酸のような有機酸と，塩酸、硫酸のような鉱酸、パラトルエンスルホン酸のような有機酸からなる脱水剤または脱水触媒を用いることによつて、目的とするエステル類に変換することができる。反応は通常溶媒中で行な




われる。使用される溶媒としてはエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、*n*-ヘプタンのような脂肪族炭化水素類、シクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、ジメチルホルムアミド、アセトアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキサイド、スルホランのようなスルホキサイド類、水などがあげられる。化合物(N_H)とアシル化剤の割合は特に限定はないが、化合物(N_H)に対して当モルよりやや過剰のアシル化剤を使用するのがよい。好ましくは化合物(N_H) 1モルに対し、アシル化剤 1~2モルである。反応温度、反応時間などの反応条件は用いられる原料、溶媒の種類によつて異なるが、通常 0°乃至 100℃で、数分乃至十数時間反応させる。

式(I)中、Zが硫黄原子である本発明の化合物は、化合物(II)にジチオカルバミド酸アンモ

ニウムを反応させることによつて製造することができる。反応は炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩の存在下に行なわれる。溶媒としてはメタノール、エタノールのような低級アルコール、水、または両者の混合溶剤があげられる。化合物(Ⅱ)とジチオカルバミド酸アンモニウムの割合は特に限定はないが、化合物(Ⅱ)に対して1~5である。炭酸塩は通常、化合物(Ⅱ)に対して当モル乃至当モルよりやや過剰に使用される。反応温度は通常-10°乃至50℃、反応時間は十数分乃至十数時間である。該反応条件において処理されたのち、通常、反応はさらに酸性条件にかえて継続される。使用される酸としては塩酸、硫酸のような鉱酸があげられる。鉱酸は通常、化合物(Ⅱ)に対して大過剰が使用される。該反応においては反応温度は通常50乃至100℃、反応時間は通常1乃至10時間である。

式(Ⅰ)によつて示されるチアゾリジン誘導体において、クロマン環2位のR¹基とチアゾリ

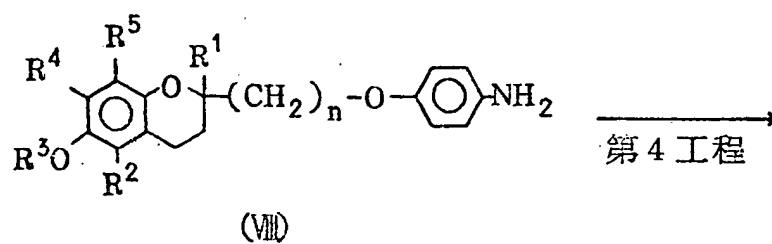
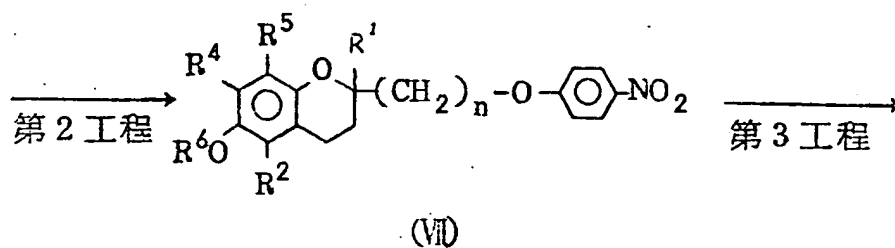
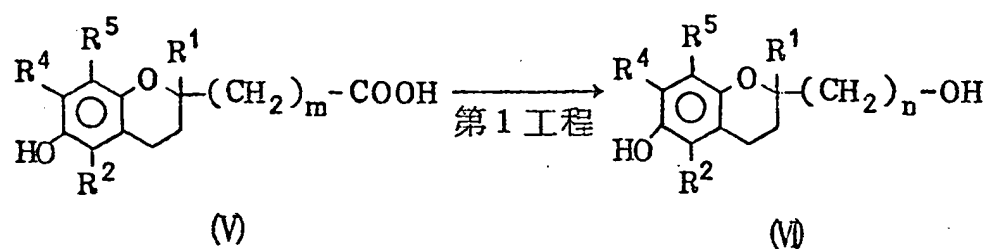


シン環の5位の酸素原子は、それぞれシス位あるいはトランス位にあつてもよく、いずれの立体異性体も本発明の化合物に包含される。さらに、クロマン環の2位およびチアゾリシン環の5位の炭素原子はそれぞれ不斉炭素原子であり、それに基づく光学異性体もまた本発明の化合物に包含される。

以上の反応によつて得られたチアゾリシン誘導体(I)は公知の分離、精製手段、たとえば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出再結晶、転溶、クロマトグラフィー、さらに光学分割法などによつて単離精製することが可能である。

本発明の前記一般式(I)で表わされる目的化合物を製造する際の原料化合物である α -ハロゲンカルボン酸類(II)は、例えば以下の反応径路によつて製造することができる。





上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 n 、 X および A は前記したものと同義を示し、 R^6 は水酸基の保護基を示し、 m は0乃至2の整数を示す。

第 1 工程

最初の出発原料、クロマンアルコール類(VI)は例えばジャーナル オブ オイル ケミカル ソサイアティ 51 巻, 200 頁(1974)に記載されているクロマンカルボン酸類(VI)を、たとえばリチウム アルミニウム ハイドライド, ビトライド(ソディウム ビス[2-メトキシ]アルミニウム ハイドライド)のような還元剤を用いて製造することができ、また、西独特許 3,010,504 に示されている塩化アルミニウムの存在下、ハイドロキノン類と式

$$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CMe}:\text{CHCH}_2\text{OH}$$

とを反応させる方法によつても製造することができる。上記還元反応で使用される溶媒としては、たとえば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン、石油エーテル、リグロイン、エチルシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素、な

どがあげられる。

化合物(V)と還元剤の割合は特に限定はないが、化合物(V)に対してやや過剰の還元剤を使用するのが良い。好ましくは、化合物(V)に対して、1~2モルである。反応温度、反応時間などの反応条件は用いられる原料、溶媒などによつて異なるが、通常10乃至120℃で十数分乃至十数時間反応を行なう。

第2工程

かくして得られたクロマンアルコール(VI)はニトロフェノキシアルキレンクロマン類(VII)に導かれる。該反応に先立ちフェノール性水酸基を防護することが好ましい。水酸基の防護基 R^6 としては、たとえば、メトキシメチル、2-テトラヒドロピラニルなどのようなアルコキシアルキル基が、また、アセチル、ベンゾイルのようアシル基があげられるが、アルコキシアルキル基が好ましい。保護基を導入する反応は、通常、水素化ナトリウム、水素^化カルシウムのような水素化アルカリもしくはアルカリ土類金属、


また、ナトリウムメトキシイド、ナトリウムエトキシイド、カリウムターシャリープトキシイドのようなアルカリ金属のアルコラートなどの塩基の存在下、クロロメチルメチルエーテルのようなアルコキシアルキル化剤を用いることによつて達成される。該反応において、溶媒としては、たとえばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタンのような脂肪族炭化水素、ジメチルホルムアミド、アセトアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシイド、スルホランのようなスルホキシイド類があげられる。化合物(VI)とアルコキシアルキル化剤との割合は特に限定しないが、該アルキル化剤に対して、当モルよりごく過剰のVIを用いるのが有利である。好ましくは化合物(VI) 1モルに対して、該アルキル化剤は0.8~1モルである。反応温度、反応時間などの反応条件は、用いられる原料、溶媒などにより異なるが、通

常反応は0乃至50℃で、数分乃至数十分行な
われる。このようにして保護されたクロマンア
ルコールは、単離することもできるが、単離す
ることなくニトロアリアル化をおこなうことも
できる。ニトロアリアル化反応は通常塩基の存
（水素化ナトリウムのような
ジメチルスルホキシドのような溶媒中で2モル当量）
在下、4-ハロゲンニトロベンゼンを用いると
とによつて達成される。反応温度、反応時間は通常30
乃至100℃で数分〜数時間である。

第3工程

かくして得られたニトロ体(VII)はアミノ体
(VIII)に還元される。該還元反応に際して、該ニ
トロ体の保護基はそのままでもよいが、脱保護
してもよく、さらに他の基、たとえばアセチル
基、ベンゾイル基のようなアシル基に変えても
よい。化合物(VII)の脱保護をおこなう場合、脱
保護工程は(VII)を低濃度の酸で加水分解反応に
付すことによつて容易に達成される。酸として
は、塩酸、硫酸、硝酸のような鉱酸が上げられ
る。該反応は通常溶媒中で行なわれる。溶媒と
しては、メタノール、エタノール、プロパノール
のようなアルコール類、テトラヒドロフラン、

ジオキサンのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類、シメチルスルホキシド、シメチルホルムアミド、水などがあげられる。好ましい溶媒は水および酢酸のような有機酸である。酸の添加量は通常化合物 (VII) 1 モルに対して 0.001 ~ 5 モル、好ましくは 0.01 ~ 1 モルである。水の添加量、酢酸の添加量は化合物 (VII) 1 モルに対し通常大過剰である。反応温度、反応時間は原料、溶媒、酸の添加量などによつて異なるが、通常室温乃至 100℃ で数分 ~ 十数時間である。化合物 (VII) の保護基をアシル基などに変える場合、該アシル化は上記加水分解によつて脱保護された化合物 (VII_H) (各記号は前記と同義: R₂ は水素原子のみをあらわす) をさらにアセチルクロリド、ベンゾイルクロリドのような酸ハライド類、無水酢酸のような酸無水物などで示されるアシル化剤で処理することによつて達成される。該反応は通常ピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基



の、もしくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩のような無機塩基存在下におこなわれる。該アシル化反応は通常溶媒中でおこなわれる。該溶媒としては *n*-ヘキサン、シクロヘキサン、*n*-ペプタン、リグロイン、エチルシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素、ピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、水などがあげられる。化合物 (VII_H) とアシル化剤の割合は特に限定はないが、化合物 (VII_H) 1 モルに対して当モルよりやや過剰量でよく、好ましくは、化合物 (VII_H) に対して 1 モル ~ 1.5 モルである。有機塩基の添加量は通常 (VII_H) 1 モルに対し、1 モル乃至大過剰、無機塩基を添加する場合には、通常 (VII_H) 1 モルに対し、1 ~ 10 モルである。反

応温度，反応時間は用いられる原料、溶媒によつて異なるが、通常0乃至100℃で数分乃至十数時間である。

本工程において、ニトロ体(VII)はアミノ体(VIII)へ還元される。還元方法としては、接触還元あるいは亜鉛、鉄などの金属と酸（たとえば塩酸、硫酸などの鉱酸、あるいは酢酸などの有機酸）があげられるが、好ましくは接触還元が用いられる。接触還元には用いられる触媒はパラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金などがあげられるが、好ましくは、パラジウム-炭素である。水素圧は1気圧乃至100気圧であるが、1気圧乃至6気圧が好ましい。溶媒としては、メタノール、エタノールのようなアルコール類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、のようなエーテル類、酢酸のような有機酸、水およびこれらのものの混合物があげられる。反応温度，反応時間は用いられる原料、溶媒によつて異なるが、通常室温乃至50℃で数分乃至十数時間である。

第 4 工 程

かくして得られた 2 - (4 - アミノフェノキシアルキレン) クロマン類 (VIII) をジアゾ化し、ついでメイルバイン アリレイション (Meerwein Arylation) をおこなうことによつて、本発明における目的化合物 (I) の原料である、 α - ハロゲノカルボン酸類 (II) の製造が達成される。該反応は塩酸、ブロム水素酸などの存在下、亜硝酸ソーダなどの亜硝酸塩類で、ジアゾ化し、ついで、アクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチルのようなアクリル酸エステル類、アクリロニトリル、アクリル酸アミドなどのアクリル酸誘導体の存在下に、触媒量の塩化第一銅、酸化第一銅などの第一銅塩類を作用せしめることによつて開始する。アクリル酸誘導体としてはアクリル酸エステル類が好ましく、第一銅塩類としては酸化第一銅が好ましい。該反応の溶媒としては、メタノール、エタノールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、水、およびこれらの混合物

があげられる。アミノ体 (Ⅶ) とアクリル酸誘導体類の割合は、化合物 (Ⅶ) 1 モルに対して、アクリル酸誘導体類 1 ~ 15 モル、好ましくは 5 ~ 10 モルである。化合物 (Ⅶ) と第一銅塩類との割合は化合物 (Ⅶ) 1 モルに対し、第一銅塩類 0.01 ~ 1 モルであり、好ましくは 0.03 ~ 0.3 モルである。反応温度、反応時間は、用いられる原料、溶媒などにより異なるが、通常、室温乃至 100℃ で十数分乃至十数時間、好ましくは 40 乃至 60℃ で 30 分乃至 2 時間である。

かくして得られたクロマン環を有する α -ハロゲノカルボン酸類 (Ⅱ) は所望に応じて相互に各種の加水分解成績体、エステル交換成績体へ、あるいは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウムなどの金属塩類へ、あるいは逆に、金属塩類から、あるいは遊離のフェノール類および／または遊離のカルボン酸類からエステル体、アミド体などへ変換することができる。

とりわけ、 α -ハロゲノカルボン酸類 (Ⅱ) を所望の、各種の加水分解成績体に導く場合、該

成績体の製造は例えば以下のごとく達成される。

R^3 が水素原子であり、Aがカルボキシ基である化合物は、 R^3 が例えばアシル基、Aがアルコキシカルボニル基である化合物(III)を、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属塩基、などの無機塩基、あるいはナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムターシャリーブトキサイドのようなアルカリ金属のアルコラートなどの塩基の存在下、加水分解反応を行なうことによつて得ることができる。溶媒としては、たとえばメタノール、エタノールのような低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、水およびこれらの混合溶剤があげられる。該化合物(III)と該無機塩基、あるいは該塩基との割合は、該化合物(III) 1モルに対して、1乃至5、好ましくは2乃至3である。反応温度、反応時間などの反応条件は、用いられる原料、塩基、溶媒などにより異なるが、通常反応温度は -10 乃至 30°C 、好ましくは




0 乃至 10 °C、反応時間は数分乃至数十時間である。

R^3 が水素原子であり、A がアルコキシカルボニル基である化合物は、 R^3 が例えばアシル基、A がアルコキシカルボニル基である化合物 (II) をナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムターシャリーブトキサイドのようなアルカリ金属のアルコラートなどの塩基の存在下、加溶媒分解反応を行なうことによつて得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*t*-ブチルアルコールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類およびこれらの混合溶剤をあげることができる。特に原料の基 A に示すアルコキシカルボニル基を、そのまま保有することが所望される場合には、該アルコキシ基に対応するアルカリ金属のアルコラートを選択することおよび溶媒として、該アルコキシ基に対応するアルコールを選択することが望ましい。さらに、

所望により任意のアルカリ金属のアルコラートおよび溶媒としてのアルコール類を選択することにより、原料中のアルコキシカルボニル基を、所望のアルコキシカルボニル基に交換することができる。該原料化合物(II)と該塩基との割合は、該化合物(II) 1 モルに対して、1 乃至 3、好ましくは 1 乃至 2 である。反応温度、反応時間などの反応条件は、用いられる原料、塩基、溶媒などにより異なるが、通常反応温度は -10 乃至 30°C 、好ましくは 0 乃至 10°C 、反応時間は数分乃至数十時間である。

R^3 がアシル基であり、A がカルボキシ基である化合物は、 R^3 が例えばアシル基、A がアルコキシカルボニル基である化合物(III)を、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属塩基、などの無機塩基、あるいはナトリウムメトキシサイド、ナトリウムエトキシサイド、カリウムターシャリーブトキシサイドのようなアルカリ金属のアルコラートなど



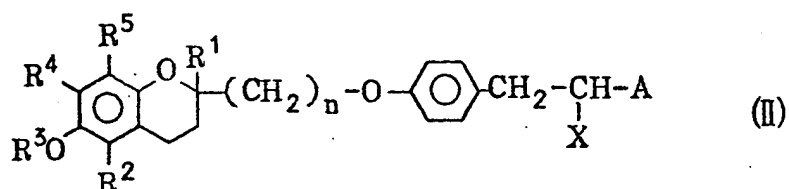
の塩基の存在下、加水分解反応を行なうことによつて得ることができる。溶媒としては、たとえば、メタノール、エタノールのような低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、水およびこれらの混合溶剤があげられる。該化合物(Ⅱ)と該無機塩基、あるいは該塩基との割合は、該化合物(Ⅱ) 1 モルに対して、1 乃至 5、好ましくは 1 乃至 2 である。反応温度、反応時間などの反応条件は、用いられる原料、塩基、溶媒などにより異なるが、通常反応温度は -10 乃至 30°C 、好ましくは 0 乃至 10°C 、反応時間は数分乃至数十時間である。

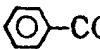
式(Ⅱ)によつて示される α -ハロゲノカルボン酸類においてクロマン環 2 位の R^1 基と置換基 A の α 位の水素原子は、それぞれシス位あるいはトランス位にあつてもよく、いずれの立体異性体も化合物(Ⅱ)に包含される。さらにクロマン環 2 位および置換基 A の α 位の炭素原子はそれぞれ不斉炭素原子であり、それに基づく光学異




性体もまた化合物(II)に包含される。

なお、このようにして得られる α -ハロゲンカルボン酸(II)もまた、血中過酸化脂質低下作用を有するのみならず、血中トリグリセライドおよびコレステロール低下作用を有することが認められ、従つて高脂血症治療剤として有用である。

上記の薬理活性を示す式(II)で表わされる好適な化合物として、次表に示すような化合物をあげることができる。



化合物 No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	X	A
1	Me	Me	H	Me	Me	1	Cl	-COOH
2	Me	Me	CH ₃ CO-	Me	Me	1	Cl	-COOH
3	Me	Me	H	Me	Me	1	Cl	-COOEt
4	Me	Me	CH ₃ CO-	Me	Me	1	Cl	-COOEt
5	Me	Me	 -CO-	Me	Me	1	Cl	-COOEt

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	X	A
6	Me	H	H	t-Bu	H	1	Cl	-COOH
7	Me	H	CH ₃ CO-	t-Bu	H	1	Cl	-COOEt
8	Me	H	H	H	H	1	Cl	-COOH
9	Me	H	CH ₃ CO-	H	H	1	Cl	-COOEt
10	Me	Me	H	MeO	MeO	1	Cl	-COOH
11	H	Me	CH ₃ CO-	MeO	MeO	2	Cl	-COOH
12	Et	Me	H	MeO	MeO	1	Br	-COOEt
13	Me	H	H	Me	H	1	Cl	-COOH
14	Me	H	CH ₃ CO-	Me	H	1	Cl	-COOEt
15	Et	iso-Pr	H	iso-Pr	H	2	Cl	-COONH ₄
16	Me	iso-Pr	HO-C ₆ H ₃ (X) ₂ -CO-	iso-Pr	H	1	Cl	-COOH
17	n-Pr	iso-C ₅ H ₁₁	CH ₃ -C ₆ H ₄ -CO-	iso-C ₅ H ₁₁	Et	3	Cl	-COONa
18	iso-Pr	n-Bu	 -CO-	n-Bu	n-Pr	2	Cl	-COOK
19	n-Bu	Me	 -CO-	iso-C ₅ H ₁₁	Me	1	Cl	-COOAl _{1/3}
20	iso-C ₅ H ₁₁	Me	 -CH ₂ CO-	Me	H	2	Cl	-CONH ₂

以下に実施例、参考例および試験例をあげて
本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1.

エチル 3-[4-(6-アセトキシ-2,5,7,8-
テトラメチルクロマン-2-メトキシ)フェニル]-
2-クロロプロピオネート 9.6 g, チオ尿素 1.8 g、スル
ホラン 11 ml の混合物を窒素気流下 115-120℃ で
80 分反応する。その後、反応混合物に酢酸 90 ml、
濃塩酸 30 ml、および水 15 ml の混合物を加え、85
~90℃ でさらに 12 時間加熱する。反応混合物に
炭酸水素ナトリウム 27 g を加え、炭酸ガスの発生
が終了したのち溶媒を留去する。粗製物にベンゼ
ンと酢酸エチルの 10:1 (V/V) 混合溶媒を加え、飽
和炭酸水素ナトリウム水溶液：水 (1:1, V/V) で洗
う。生成した白色粉末をろ取、さらに水洗し、アセ
トンから再結晶をおこなつて、5-[4-(6-ヒ
ドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-メ
トキシ)ベンジル]-2-イミノチアゾリジン-
4-オンを得た。融点：205-207℃
NMR スペクトル (δ ppm, d_6 -dmf + D_2O):

1.37 (3H, s)、約2 (2H, m)、2.02 (3H, s)、2.14 (6H, s)、(2.3 - 3.1 溶媒吸収)、3.42 (1H, dd, $J=15$ Hz および 4.5 Hz)、4.60 (1H, dd, $J=9$ および 4.5 Hz)、6.93 (2H, d, $J=9$ Hz)、7.23 (2H, d, $J=9$ Hz)。

前記白色粉末を除去して得られた有機層を水洗ついで、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒の留去をおこなう。得られた粗成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン：酢酸エチル (10 : 1 V/V) で溶出し、ついでベンゼン：酢酸エチル (10 : 1.4) で溶出する部分から、5 - [4 - (6 - ヒドロキシ - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン - 2 - メトキシ) ベンジル] チアゾリジン - 2,4 - ジオンを得た。

融点：184 - 186 °C

NMR スペクトル (δ ppm , 重アセトン) :

1.39 (3H, s)、約2 (2H, m)、2.02 (3H, s)、2.09 (3H, s)、2.13 (3H, s)、2.63 (2H, br. t, $J=6$ Hz)、3.07 (1H, dd, $J=15$ Hz および 9 Hz)、3.41 (1H, dd, $J=15$ Hz)

および 4.5 Hz)、3.97 (2H, AB 型, $J=9$ Hz)、
4.70 (1H, dd, $J=9$ Hz および 4.5 Hz)、6.90
(2H, d, $J=9$ Hz)、7.21 (2H, d, $J=9$ Hz)。

実施例 2.

5 - [4 - (6 - ヒドロキシ - 2,5,7,8 - テ
トラメチルクロマン - 2 - メトキシ) ペンジル]
- 2 - イミノチアゾリジン - 4 - オン 3.1 g を
酢酸 45 ml、濃塩酸 15 ml および水 8 ml の混合
物に加え、85~90℃で12時間反応し、実施
例 1 と同様に処理および精製をおこなつて、5
- [4 - (6 - ヒドロキシ - 2,5,7,8 - テトラ
メチルクロマン - 2 - メトキシ) ペンジル] チ
アゾリジン - 2,4 - ジオンを得た。融点および
NMR スペクトルは実施例 1 におけるそれと一致
した。

実施例 3.

5 - [4 - (6 - ヒドロキシ - 2,5,7,8 - テ
トラメチルクロマン - 2 - メトキシ) ペンジル
チアゾリジン - 2,4 - ジオン 0.725 g をベン
ゼン 4 ml にとかし、乾燥ピリジン 400 mg を加

え、窒素気流下 5 - 10 °C で無水酢酸 0.2 g を滴下し、室温で 2 日間反応すると白色結晶が析出する。析出結晶を濾取し、ベンゼンで洗浄し、90°C で 30 分真空中乾燥して、5 - [4 - (6 - アセトキシ - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン - 2 - メトキシ) ベンジルチアゾリジン - 2,4 - ジオンのベンゼン 1 付加物を得た。該物質は 98 - 100 °C で融解し、ついで固化、176 - 178 °C で再び融解する。

NMR スペクトル (δ ppm , CDCl_3) : 1.42 (3H, s), 約 2 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.63 (2H, br. t, $J=6$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J=15$ Hz および 9 Hz), 3.42 (1H, dd, $J=15$ Hz および 4.5 Hz), 3.84 および 3.98 (2H, AB 型, $J=9$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J=9$ Hz および 4.5 Hz), 6.87 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.38 (6H, s), 8 ~ 8.5 (1H, br. s)。

分析値 : C ; 68.54 , H ; 6.13 , N ; 2.51 , S ;

5.87%。 $C_{26}H_{29}NO_6S \cdot C_6H_6$ としての計算値：


C；68.45，H；6.28，N；2.50，S；5.70%。

該ペンゼン1付加物730mgをアセトン5ml
にとかし、溶媒を留去したのち、水を入れて固
化させ、得られた無定型白色粉末をデシケータ
ー中五酸化燐の存在下に真空乾燥して、5-[4
-(6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル
クロマン-2-メトキシ)ベンジルチアゾリジ
ン-2,4-ジオン]を得た。融点90-92℃
分析値：C；64.34，H；6.15，N；2.84，S；6.55%。

$C_{26}H_{29}NO_6S$ としての計算値：C；64.60，H；
6.06，N；2.90，S；6.62%。

参考例 1.

6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロ
マン-2-メタノール16.1gを乾燥ジメチル
ホルムアミド70mlにとかし、これに、窒素気
流下、かきまぜながら、5-10℃で50%油
性水素化ナトリウム3.0g(シクロヘキサンの
3回洗う)を少しずつ加える。室温で1時間反
応させたのち、3-5℃に氷冷し、クロルメチ



ルエーテル 5.5 g を乾燥ベンゼン 40 ml にとかして滴下する。滴下終了後室温で1時間反応させる。反応混合物を氷水に注ぎ、シクロヘキサンの抽出する。抽出液を5%水酸化ナトリウム水溶液で4回洗い、ついで水洗、乾燥し、シクロヘキサンを減圧留去すると油状の6-メトキシシメトキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-メタノールを得た。薄層クロマトグラフィーによる R_f 値：0.45 [シリカゲル；展開溶剤：ベンゼン：酢酸エチル = 4 : 1]

NMR スペクトル (δ ppm, CDCl_3) : 1.21

(3H, s)、1.6~2.0 (3H, m)、2.07 (3H, s)、2.15 (3H, s)、2.19 (3H, s)、2.6 (2H, br. t, $J=9\text{ Hz}$)、3.60 (3H, s)、3.63 (2H, s)、4.85 (2H, s)。

参考例 2.

反応容器に50%油性水素化ナトリウム 6.0 g を入れ、シクロヘキサンの洗ったのち、乾燥ジメチルスルホキシド 100 ml、ついで6-メトキシシメトキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロ

マン - 2 - メタノール 19.0 g を乾燥ベンゼン 20 ml にとかして加え、窒素気流下で 60℃ で 20 分反応する。水冷下 30℃ で p - クロロニトロベンゼンを少量ずつ^(計 21.6 g)加え、ついで 60℃ で 1 時間反応を継続する。反応混合物を氷 - 水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去すると赤褐色の粗製油状物が得られた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン ~ シクロヘキサン (1 : 1, V/V) で溶出し、ついでベンゼンで溶出される部分から淡黄色油状の 6 - メトキシメトキシ - 2 - (4 - ニトロフェノキシメチル) - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマンを得た。薄層クロマトグラフィーによる R_f 値 : 0.12 [シリカゲル ; 展開溶剤 : ベンゼン]。

NMR スペクトル (δ ppm, $CDCl_3$) : 1.41 (3 H, s)、約 2 (2 H, m)、2.05 (3 H, s)、2.14 (3 H, s)、2.18 (3 H, s)、2.6 (2 H, br. t, $J = 9$ Hz)、3.60 (3 H, s)、3.95 および 4.09

(2 H , AB 型 , $J=9\text{ Hz}$)、4.86 (2 H , s)、
6.96 (2 H , d , $J=9\text{ Hz}$)、8.19 (2 H , d ,
 $J=9\text{ Hz}$)。

参考例 3.

6 - メトキシメトキシ - 2 - (4 - ニトロフ
エノキシメチル) - 2,5,7,8 - テトラメチルク
ロマン 32.8 g を 10 % 硫酸水溶液 5.3 g を含む
酢酸 300 ml にとかし、60℃で10分加熱す
る。冷後、反応混合物を炭酸水素ナトリウム
420 g と氷 1 kg 中に注ぎ、酢酸エチルで抽出
する。抽出液を水洗、ついで硫酸ナトリウムで
乾燥し、溶媒を留去して、淡黄色粉末状の 6 -
ヒドロキシ - 2 - (4 - ニトロフェノキシメチ
ル) - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマンを得た。

融点：114 - 116℃

NMR スペクトル (δ ppm , CDCl_3) : 1.41 (3H ,
s)、約 2 (2H , m)、2.06 (3H , s)、2.10
(3H , s)、2.15 (3H , s)、2.6 (2H , br. t ,
 $J=6\text{ Hz}$)、4.05 (2H , AB 型 , $J=9\text{ Hz}$)、4.25
(1H , br. s)、6.96 (2H , d , $J=9\text{ Hz}$)、8.16

(2 H , d , J = 9 Hz) 。

参考例 4.

6 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ニトロフェノキシメチル) - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン 20.4 g をピリジン 60 ml にとかし、かきまぜながら 10℃ で無水酢酸 30 ml を滴下する。徐々に室温に戻し、さらに 30℃ で 1 時間反応する。冷後、反応混合物を氷水中にあげベンゼンとシクロヘキサン (1 : 1) の混合溶媒で抽出する。抽出液を 2% 塩酸水溶液、ついで水でよく洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して、6 - アセトキシ - 2 - (4 - ニトロフェノキシメチル) - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマンを得た。薄層クロマトグラフィーによる R_f 値 : 0.64 [シリカゲル ; 展開溶剤 : ベンゼン : 酢酸エチル = 10 : 1]

NMR スペクトル (δ ppm , $CDCl_3$) : 1.41 (3H , s)、約 2 (2H , m)、1.98 (3H , s)、2.02 (3H , s)、2.05 (3H , s)、2.31 (3H , s)、2.6 (2H , br. t , J = 6 Hz)、3.98 および 4.10

(2 H , AB 型 , $J = 9 \text{ Hz}$)、6.97 (2 H , d , $J = 9 \text{ Hz}$)、8.20 (2 H , d , $J = 9 \text{ Hz}$)。

参考例 5.

6 - アセトキシ - 2 - (4 - ニトロフェノキシメチル) - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン 24.3 g をメタノール 200 ml とベンゼン 20 ml の混合溶媒にとかし、10%パラジウム - 炭素 7 g の存在下、パールの水添装置を用い、水素圧 45 - 55 ポンド/平方インチで 3 時間反応する。反応混合物よりパラジウム - 炭素を濾去し、ついでパラジウム - 炭素をアセトン 600 ml と濃塩酸 60 ml の混合溶媒で洗浄する。濾液と洗浄液をあわせ、炭酸水素ナトリウムで中和後、溶媒を留去し、得られた粗結晶を酢酸エチルに溶かす。酢酸エチル溶液を水洗ついで、硫酸ナトリウムで乾燥し、酢酸エチルを留去し、得られた粗製物をベンゼン：シクロヘキサン (1 : 1) で洗浄して、6 - アセトキシ - 2 - (4 - アミノフェノキシメチル) - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマンを得た。融点：138 - 140℃

NMR スペクトル (δ ppm , CDCl_3) : 1.42 (3H , s)、約 2. (2H , m)、2.00 (3H , s)、2.04 (3H , s)、2.10 (3H , s)、2.31 (3H , s)、2.6 (2H , br. t , $J=6\text{ Hz}$)、3.37 (2H , br. s)、3.80 および 3.95 (2H , AB 型 , $J=9\text{ Hz}$)、6.62 (2H , d , $J=9\text{ Hz}$)、6.78 (2H , d , $J=9\text{ Hz}$)。

参考例 6.

6 - アセトキシ - 2 - (4 - アミノフェノキシメチル) - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン 17.5 g をアセトン 130 ml と水 30 ml の混合溶媒にとかし、氷冷下に濃塩酸 13 ml、ついで、亜硝酸ソーダ 4.3 g を水 8.5 ml にとかして滴下する。さらにアクリル酸エチレン 37.3 ml を滴下したのち、温度を 40 ~ 43 °C とし、酸化第一銅、680 mg を徐々に加える。約 30 分で窒素の発生が終了する。2 層となつている反応混合物にベンゼンを加えて有機層を抽出、ベンゼン抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒の留去をおこなう。得られた黒褐

色油をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに
付し、ベンゼン～シクロヘキサン (1 : 1 V/V)
で溶出し、ついで同 (2 : 1 V/V) さらにベ
ンゼンで溶出する。ベンゼン～シクロヘキサン
(2 : 1 V/V) およびベンゼンで溶出される部
分よりエチル 3 - [4 - (6 - アセトキシ - 2 ,
5 , 7 , 8 - テトラメチルクロマン - 2 - メトキシ)
フェニル] - 2 - クロロプロピオネートを得た。
薄層クロマトグラフィーによる R_f 値 : 0.39 [シ
リカゲル ; 展開溶剤 : ベンゼン : 酢酸エチル =
20 : 1] 。

NMR スペクトル (δ ppm , $CDCl_3$) : 1.23 (3H ,
t , $J = 7.5$ Hz)、1.42 (3H , s)、約 2 (2H ,
m)、1.98 (3H , s)、2.04 (3H , s)、2.09
(3H , s)、2.31 (3H , s)、2.6 (2H , br. t ,
 $J = 6$ Hz)、3.05 (1H , dd , $J = 15$ Hz および
7.5 Hz)、3.31 (1H , dd , $J = 15$ Hz および 7.5
Hz)、3.83 および 3.99 (2H , AB 型 , $J = 9$ Hz)、
4.18 (2H , q , $J = 7.5$ Hz)、4.38 (1H , t ,
 $J = 7.5$ Hz)、6.85 (2H , d , $J = 9$ Hz)、7.14

(2 H , d , J = 9 Hz)。

参考例 7.

エチル 3 - [4 - (6 - アセトキシ - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン - 2 - メトキシ) フェニル] - 2 - クロロプロピオネート 0.16 g を 99.5 % エタノール 1.5 ml とテトラヒドロフラン 0.2 ml の混合溶媒にとかし、窒素気流下、0 乃至 4 °C で 9.55 % 水酸化ナトリウム水溶液 265 mg を滴下する。滴下後さらに 0 乃至 5 °C で 20 時間反応したのち、氷冷下に 10 % 塩酸水溶液 0.68 g を加えて中和し、減圧下に溶媒で留去する。析出した淡赤色油をクロロホルムで析出し、クロロホルム析出液を水洗、ついで硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを減圧留去して得られる反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン : 99.5 % エタノール (20 : 1 , V/V) で溶出される部分より、3 - [4 - (6 - アセトキシ - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン - 2 - メトキシ) フェニル] - 2 - クロロプロピオン酸を

得た。薄層クロマトグラフィーによる R_f 値：

0.6 (テイリング) [シリカゲル ; 展開溶媒 ;
ベンゼン : 99.5 % エタノール = 4 : 1]

NMR スペクトル (δ ppm , CDCl_3) : 1.42 (3H ,
s) 、 約 2 (2H , m) 、 1.98 (3H , s) 、 2.03
(3H , s) 、 2.09 (3H , s) 、 2.32 (3H , s) 、
2.6 (2H , br. t , $J=6$ Hz) 、 3.2 (2H , m) 、
3.85 および 4.00 (2H , AB 型 , $J=9$ Hz) 、
4.4 (1H , m) 、 6.86 (2H , d , $J=9$ Hz) 、
7.15 (2H , d , $J=9$ Hz) 、 約 7 (1H , br. s) 。

参考例 8.

エチル 3 - [4 - (6 - アセトキシ - 2,5,
7,8 - テトラメチルクロマン - 2 - メトキシ)
フェニル] - 2 - クロロプロピオネート 0.48 g
を 99.5 % エタノール 5 ml と テトラヒドロフラン
2 ml の混合溶媒にとかし、窒素気流下、8 乃
至 10 °C で、水酸化ナトリウム 133 mg を 99.5
% エタノール 1 ml にとかした溶液を滴下する。
滴下後さらに 0 乃至 5 °C で 18 時間反応したの
ち、氷冷下に、濃塩酸 0.37 g を 99.5 % エタ

ノール 1 ml に溶かした溶液を滴下して中和し、減圧下に溶媒を留去する。析出した淡赤色油をクロロホルムで抽出し、クロロホルム抽出液を水洗、ついで硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを減圧留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン：酢酸エチル（10：1 V/V）で溶出される部分より 2-クロロ-3-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-メトキシ)フェニル]プロピオン酸を得た。薄層クロマトグラフィーによる R_f 値：0.4（テイリング）〔シリカゲル；展開溶剤；ベンゼン：99.5%エタノール＝6：1〕。融点：148-149℃。

NMR スペクトル (δ ppm, CDCl_3) : 1.40 (3H, s)、約 2 (2H, m)、2.10 (6H, s)、2.15 (3H, s)、2.6 (2H, br. t, $J=6$ Hz)、3.05 (1H, dd, $J=15$ Hz および 7.5 Hz)、3.30 (1H, dd, $J=15$ Hz および 7.5 Hz)、3.83 および 3.98 (2H, AB 型, $J=9$ Hz)、4.40 (1H,

t, $J=7.5\text{ Hz}$)、約 6 (2 H, br. s)、6.85

(2 H, d, $J=9\text{ Hz}$)、7.14 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$)。

参考例 9.

エチル 3 - [4 - (6 - アセトキシ - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン - 2 - メトキシ) フェニル] - 2 - クロロプロピオネート 0.48 g を乾燥エタノール 3 ml と乾燥テトラヒドロフラン 2 ml の混合溶媒にとかし、窒素気流下、10 - 13 °C でナトリウムエトキシドのエタノール溶液 (ナトリウム 49.0 mg を乾燥エタノール 2 ml にとかした) を滴下する。滴下終了後さらに 0 乃至 5 °C で 21 時間反応したのち、氷冷下に、濃塩酸 0.22 g を 99.5 % エタノールにとかして滴下した。減圧下に溶媒を留去し、析出した淡赤色油をクロロホルムで抽出し、抽出液を水洗ついで硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを減圧留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼンで溶出される部分より、エチル 3 - [4 - (6 - ヒドロキシ - 2,5,7,8 - テトラメチルク


ロマン - 2 - メトキシ) フェニル] - 2 - クロ
ロプロピオネートを得た。薄層クロマトグラフ
イーによる R_f 値: 0.60 [シリカゲル; 展開溶
剤; ペンゼン: 酢酸エテル = 10 : 1]。

NMR スペクトル (δ ppm, $CDCl_3$) : 1.23 (3 H ,
t , $J=7.5$ Hz)、1.40 (3 H , s)、約 2 (2 H , m)、
2.10 (6 H , s)、2.15 (3 H , s)、2.6 (2 H , br. t ,
 $J=6$ Hz)、3.05 (1 H , dd , $J=15$ Hz および 7.5 Hz)、
3.30 (1 H , dd , $J=15$ Hz および 7.5 Hz)、3.83
および 3.95 (2 H , AB 型 , $J=9$ Hz)、4.16
(2 H , q , $J=7.5$ Hz)、4.18 (1 H , s)、4.36
(1 H , t , $J=7.5$ Hz)、6.85 (2 H , d , $J=9$ Hz)、
7.13 (2 H , d , $J=9$ Hz)。

試験例 1. 血中脂質改善作用

I. 試験方法

雄性マウス 8 週令を用い、18 時間の絶食後
アロキサン 75 mg/kg を尾静脈から注入した。
薬物はアロキサン投与 30 分前、24 時間後、
30 時間後に各々 100 mg/kg を 3 回経口投与した。
採血はアロキサン投与 48 時間後に頸部切断に



て行なつた。採血量は $100\mu\text{l}$ または $200\mu\text{l}$ である。それを生理食塩液にて10倍または20倍に希釈して、遠心分離(3000rpm , 10分)し、脂質量を測定した。

過酸化脂質は八木法 [K. Yagi : Biochem. Med , 15 , 212 - 216 (1976)] に準じ、TBA (チオバルビツール酸) 反応物質として測定した。コレステロールとトリグリセライドの測定は酵素法にて行なつた。コレステロールはデタミナー[®] TC (協和メディックス) キットを、トリグリセライドはトリグリセライド測定試薬 (GPO - p - クロルフエノール発色法) (和光純薬) キットを使用した。

Ⅱ. 試験結果

表 1 アロキサン誘発高脂血症マウスに
およぼす作用

薬 物	動物数	過酸化脂質 (nmol/ml)	トリグリセライド (mg/dl)	コレステロール (mg/dl)
対 照	10	36.8±6.9	636±128	81.3±4.7
化合物 A	10	16.8±1.5*	270±33*	59.6±1.4**
比較化合物	10	29.9±5.2	586±127	72.5±5.6

* $p < 0.02$, ** $p < 0.01$

化合物 A : 5 - [4 - (6 - ヒドロキシ - 2,5,
7,8 - テトラメチルクロマン - 2 - メトキシ)
ベンジル] チアゾリジン - 2,4 - ジオン

比較化合物 : 5 - [4 - (1 - メチルシクロヘ
キシルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン -
2,4 - ジオン

表 1 で示されるように本発明の化合物 A は過
酸化脂質、トリグリセライドおよびコレステロ
ールのいずれをも有意に抑制したが、比較化合
物は作用を示さなかつた。

これらの抑制

特許出願人 三 共 株 式 会 社
代理人 弁理士 樫 出 庄 治

手続補正書（自発）

昭和59年5月22日

特許庁長官 若杉和夫 殿

1. 事件の表示

昭和58年特許願第158375号

2. 発明の名称

チアゾリジン誘導体およびその製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6

名称 (185) 三共株式会社

代表者 取締役社長 河村喜典

4. 代理人

居所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号

三共株式会社内

電話 492-3131

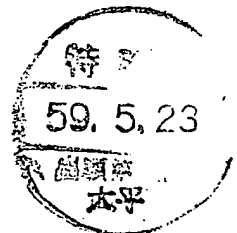
氏名 弁理士 (6007) 櫻出庄

5. 補正により増加する発明の数 なし

6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容 別紙の通り

式
査
方
審



1. 明細書第 6 頁 6 乃至 7 行目の
「チオ尿素を反応させて一般式」を
「チオ尿素を反応させることを特徴とする一般式」と訂正する。
2. 同第 12 頁 14 行目の化合物 № 25 の欄の
「|t-Bu|Me|」を
「|t-Bu|H|」と訂正する。
3. 同第 12 頁最下行の化合物 № 30 の欄の
「|n-Bu|Me|」を
「|iso-Bu|Me|」と訂正する。
4. 同第 13 頁 11 行目の化合物 № 40 の欄の
「|MeO|MeO|1|」を
「|Me|Me|1|」と訂正する。
5. 同第 15 頁 6 行目の化合物 № 71 の欄の
「|Me|Me|CH₃CO-|Me|Me|2|」を
「|Me|Me|n-C₃H₇CO-|Me|Me|1|」と訂正する。
6. 同第 15 頁 9 行目の化合物 № 74 の欄の
「Me|H|C₆H₁₃CO-|」を
「Me|H|n-C₆H₁₃CO-|」と訂正する。
7. 同第 15 頁 14 行目の化合物 № 79 の欄の

「 $\text{MeO}|\text{MeO}|1|$ 」を

「 $\text{Me}|\text{Me}|1|$ 」と訂正する。

8. 同第 16 頁 12 行目の化合物 95 の欄の

「 $\text{Et}|\text{Me}|\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}-|$ 」を

「 $\text{Et}|\text{Me}|\text{n-C}_4\text{H}_9\text{CO}-|$ 」と訂正する。

9. 同第 21 頁最下行の

「などエーテル類、」を

「などのエーテル類、」と訂正する。

10. 同第 23 頁 4 乃至 6 行目の

「適当な溶媒中（たとえばスルホランなど）水、
酢酸のような有機酸および」を

「適当な溶媒中（たとえばスルホラン，メタノール，エタノール，エチレングリコールモノメチルエーテルなど）水、酢酸のような有機酸あるいは」と訂正する。

11. 同第 24 頁 3 行目の

「フェール性水酸基」を

「フェノール性水酸基」と訂正する。

12. 同第 29 頁 7 行目の

「ビス〔2-メトキシ〕」を

「ビス〔 2 - メトキシエトキシ 〕と訂正する。

13. 同第 29 頁 11 乃至 12 行目の

「式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CMe:CHCH}_2\text{OH}$ を有する化合物」を

「一般式 $\text{HO}(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{R}^1}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$ (K)

(式中、 R^1 および n は前記したものと同意義を示す。)、

例えば式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-\overset{\text{Me}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{CHCH}_2\text{OH}$

を有する化合物」と訂正する。

14. 同第 30 頁 11 行目の

「フェノキシアルキレンクロマン類」を

「フェノキシアルキルクロマン類」と訂正する。

15. 同第 30 頁 13 行目の

「防護することが好ましい。水酸基の防護基 R^6 」を

「保護することが好ましい。水酸基の保護基 R^6 」と訂正する。

16. 同第 30 頁 15 乃至 16 行目の

「アルコキシアルキル基が」を

「アルコキシアルキル若しくはベンジルのよう

なアラルキル基が」と訂正する。

17. 同第 31 頁 5 行目の

「アルコキシアルキル化剤を用いる」を

「アルコキシアルキル化剤若しくはベンジルクロリドのようなアラルキル化剤を用いる」と訂正する。

18. 同第 31 頁 11 乃至 12 行目の

「アセトアミドのようなアミド類」を

「ジメチルアセトアミドのようなアミド類」と訂正する。

19. 同第 31 頁下から 5 行目の

「ごく過剰の M を」を

「やゝ過剰の M を」と訂正する。

20. 同第 33 頁下から 6 行目の

「 R_2 は水素原子」を

「 R^3 は水素原子」と訂正する。

21. 同第 34 頁 7 行目の

「 n - ペプタン、」を

「 n - ヘプタン、」と訂正する。

22. 同第 36 頁 3 行目の

「アルキレン)クロマン類」を

「アルキル)クロマン類」と訂正する。

23. 同第 44 頁最下行の

「d₆-dmf」を

「d₇-dmf」と訂正する。

24. 同第 46 頁下から 3 行目、第 47 頁 6 行目および第 48 頁 8 行目の

「-2-メトキシ)ベンジル」を

「-2-メトキシ)ベンジル)」と訂正する。

25. 同第 48 頁最下行乃至第 49 頁 1 行目の

「クロルメチルエーテル」を

「クロルメチル メチルエーテル」と訂正する。

26. 同第 54 頁 14 行目の

「アクリル酸エチレン」を

「アクリル酸エチル」と訂正する。

27. 同第 56 頁 12 乃至 13 行目の

「で留去する。析出した淡赤色油をクロロホルムで析出し、クロロホルム析出液を水洗、」を
「を留去する。遊離した淡赤色油をクロロホルムで抽出し、クロロホルム抽出液を水洗、」と

訂正する。

28. 同第 58 頁 2 行目および第 59 頁下から 7 行目
の

「析出した」を

「遊離した」と訂正する。

29. 同第 48 頁 12 行目の「実施例 3 の記載」の後
に下記の語句を挿入する。

実施例 1 に準じて

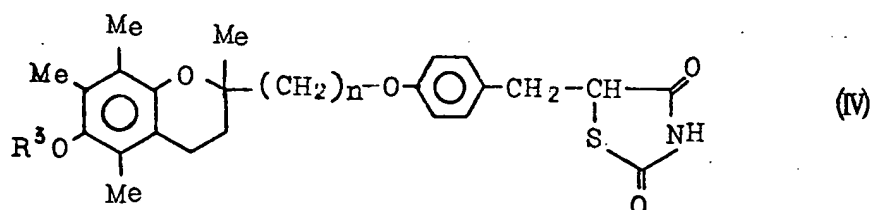
実施例	原料化合物(II)						スペクトル (δppm , n 数, 型, [J=Hz])(solvent)
	(A:COOEt;X:Cl)						
	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
反応条件							
4	1	H	Me	Ac	Me	Me	H , s) , 1.93 (3 H , s) , 2.02 (II)490mg, TU100mg, S 2ml 110-120℃, Δ 5 hr s) , 1.63-2.17 (2 H 分 , nd) , H , s) , 2.57 - 3.97 (4 H 分 , nd) (3 H , n d) , 4.53 (1 H , dd ,) , 6.93 (2 H , d , [9]) , 7.19 (2 [9]) , 8.5 - 9.0 (in CDCl ₃ + s,D) (in d ₆ -dmso)
5	1	Me	H	Ac	Me	H	H , s) , 1.65 ~ 2.4 (2 H , m) , H , s) , 2.28 (3 H , s) , 2.73 br. t, [6]) , 3.0 ~ 3.6 (2 H , m) , H , AB, [9]) , 4.50 (1 H , dd, [9 , 6.70 (1 H , s) , 6.73 (1 H , s) H , d , [9]) , 7.15 (2 H , d , 7 ~ 9.0 (1 H , br. s , D) (in CDCl ₃) H , s) , 1.7-2.2 (2 H , m) , 2.03 (3 2.27 (3 H , s) , 2.6-3.0 (3 H 分 , nd) H 分 , br. s, D) , 3.42 (1 H , dd , [15 4.02 (2 H , s) , 4.53 (1 H , dd , [9 6.65 (1 H , s) , 6.79 (1 H , s) , , d , [9]) , 7.21 (2 H , d , [9]) , 1 H , br. s , D) (in d ₇ -dmf)
6	2	Me	H	Ac	t-Bu	H	, s) , 1.31 (3 H , s) , 1.82 (2 H ,]) , 2.03 (2 H , br. t , [7]) , 2.25] , 2.68 (2 H , t , [7]) , 2.87 (1 H , と 9]) , 3.30 (1 H , dd , [14 と 4]) , t , [7]) , 4.51 (1 H , dd , [9 と 4]) , s) , 6.75 (1 H , s) , 6.87 (2 H , , 7.15 (2 H , d , [9]) , 8.67 (1 H , , 8.88 (1 H , br. s , D) (in d ₆ -dmso)

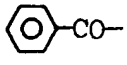
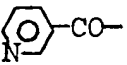
実施例	原料化合物(II)						IR スペクトル (δ ppm , プロトン数, 型, [J=Hz]) (solvent)
	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
	反応条件						
7	2	Me	Me	Ac	MeO	MeH	(s), 1.94 (3 H, s), 1.8~2.15 (4 , 2.23 (3 H, s), 2.63 (2 H, br.t, (II) 558 mg, TU 100 mg, 1.83 (1 H, dd, [15と9]), 3.42 (1 H, S 12 ml 1と5]), 3.77 (3 H, s), 3.78 (3 H, (2 H, br.t, [6]), 4.45 (1 H, と5]), 6.87 (2 H, d, [9]), 7.19 110~115°C, Δ 35 hr 1, [9]), 7.7~8.2 (1 H, br.s, D) (in d ₆ -acetone)
8	2	Me	Me	Ac	Me	MeH	(s), 1.87 (2 H, br.t, [7]), (I, s), 2.07 (3 H, s), 2.14 (3 H, (II) 1.6 g, TU 300 mg, S 2 ml 2 H分, nd), 2.64 (2 H, br.t, [7] 1 H, dd, [15と9]), 3.41 (1 H, 110~115°C, Δ 3 hr と4.5]), 4.0~4.4 (3 H, m), 4.70 d, [9と4.5]), 6.95 (2 H, d, [9]) 1, d, [9]) (in d ₆ -acetone)
9	2	Me	Me	H	Me	Me	それらと一致 (II) 13.5 g, TU 4.4 g, S 20 ml 110°C, Δ 14 hr (, s), 1.6~2.2 (13 H分, nd), 2.2~ 分, nd), 2.80 (1 H, dd, [15と9]), 1 H分, nd), 3.9~4.3 (2 H, m), 5.5 d, [9と4.5]), 6.82 (2 H, d, [9]) (, d, [9]), 7.37 (1 H, s, D), (, br.s, D), 8.89 (1 H, br.s, D) (in d ₆ -dmsO)
略号説明等	TU : チオ尿素 S : スルホラン Δ : 加熱						oad : nd : 他のシグナルまたは溶媒 重なり判別不可; D : D ₂ O 添加で消

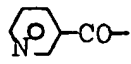
実施例 2 に準じて

実施例	原料化合物 チアゾリジン(I) (Y = O , Z = NH)						n, プロトン数, 型, [J = Hz]) (Solvent)
	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
	反 応 条 件						
10	1	H	Me	Ac	Me	Me	H, s), 2.06 (3 H, s), 1.5~2.25 (2 H 分, nd), 2.87~3.5 (2 H 分, nd), 4.87 (1 H, dd, [9 と 4]), 7.40 (2 H, d, [9]), 7.44 (1 H, H, br.s, D) (in d ₆ -dmsO)
	(I) 290mg, c.HCl 3ml, 水 1.5ml EGM 5ml 加熱還流 3.5 hr						
11	1	Me	H	Ac	Me	H	H, dd, [15 と 7]), 2.07 (1 H, dd, 2.68 (2 H, br. t, [7]), 3.06 (1 H, dd, [15 と 4.5]), 3.88 (2 H, AB 型, [9]), (s), 6.62 (1 H, s), 6.87 (2 H, d, 8.4~8.6 (1 H, br.s, D) (in CDCl ₃)
	(I) 170mg, 2NHCl 0.2ml EGM 2ml 95-97°, 6 hr						
12	2	Me	H	Ac	t-Bu	H	(), 1.77 (2 H, br. t, [7]), 1.99 (2 H . t, [7]), 3.03 (1 H, dd, [15 と 9]), 4.11 (2 H, br. t, [7]), 4.85 (1 H, s), 6.51 (1 H, s), 6.89 (2 H, d, [9] (1 H, br.s, D), 11.3-12.7 (1 H, (in d ₆ -dmsO)
	(I) 75mg, c.HCl 0.5ml, 水 2ml EGM 2 ml 加熱還流 4 hr						
13	2	Me	Me	Ac	MeO	MeO	r. t, [6]), 2.10 (3 H, s), 2.15 (2 H, . t, [6]), 3.09 (1 H, dd, [15 と 9]), .85 (3 H, s), 3.95 (3 H, s), 4.20 (2 dd, [9 と 5]), 5.40 (1 H, s, D), 6.87 d, [9]), 8.1~8.4 (1 H, br.s, D) (in CDCl ₃)
	(I) 560mg, c.HCl 7ml, 水 2.5ml EGM 10ml 加熱還流 13 hr						
14	2	Me	Me	H	Me	Me	
	ex. 13 に準ず						
略号説明	EGM: エチレングリコールモノ メチルエーテル c.HCl: 濃塩酸						ルまたは溶媒の吸収と重なり判別不可 1 H, dd, [9 と 4.5])

実施例 3 に準じ、無水酢酸の代りに下表のアシル化剤を用いて、対応するチアゾリジン エステル類，(IV)，を得た。それらは以下の物性値を有する。



実施例	アシル化剤	n R ³ マスペクトル (m/e)	融点(°C) TLC-Rf ¹⁾	NMR-スペクトル ²⁾ (測定溶媒)
15	酸クロリド	1 nC ₃ H ₇ CO- M ⁺ : 511	147~150 °C	1.06 (3H, t, J=6Hz) 1.65~2.2 (13H, m) 2.45~2.75 (4H, m) (CDCl ₃)
16	酸無水物	1  M ⁺ : 545	0.53 (B:4 EA:1)	7.45~7.85 (3H, m) 8.05~8.3 (2H, m) (d ₆ -dmsO)
17	酸クロリド 塩 酸 塩	2  M ⁺ : 546	196~198 °C	7.35~7.65 (1H, m) 8.43~8.65 (1H, m) 8.7~9.1 (1H, m) 9.4~9.6 (1H, m) (CDCl ₃)

実施例	アシル化剤	n	R ³ マススペクトル (m/e)	融点(°C) TLC-R _f ¹⁾	NMR-スペクトル ²⁾ (測定溶媒)
18	酸クロリド 塩酸塩	2	 M ⁺ : 560	045 (B:1 EA:1)	7.6~7.85 (1H, m) 8.5~8.7 (1H, m) 8.9~9.1 (1H, m) 9.35~9.5 (1H, m) (d ₇ -dmf)

1) シリカゲル薄層クロマトグラフィーによる R_f 値

2) (IV) を特徴づける, シグナルの 1 部

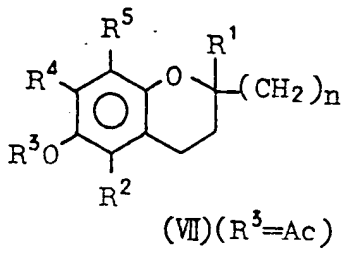
B : ペンゼン

EA : 酢酸エチル

30. 同第 60 頁 13 行目の「参考例 9 の記載」の後に下記の語句を挿入する。

なお、前記一般式(I)

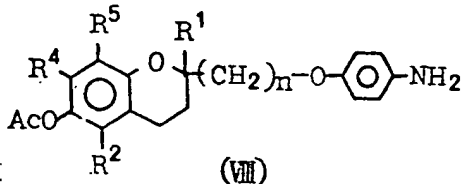
参考例 4 に準じて製₁性値を有する。

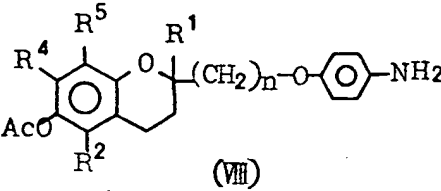
参 考 例	 (VII)(R ³ =Ac)				マススペクトル(m/e)	
	n	R ¹	R ²	R	VII(R ³ =Ac)	VII(R ³ =H)
10	1	H	Me	M	385	343
11	1	Me	H	M	371	329
12	2	Me	H	t-C	427	385
13	2	Me	Me	Me	445	403
14	2	Me	Me	M	413	371

1) R_f - 値 : シリカゲ₂部を示した。 ;

3) 重水添加で消失する

参考例 5 に準じて製造された，2 - (4 - ア
ミノフェノキシアルキル) クロマン類，(Ⅷ)，
は以下の物性値を有する。

参 考 例	 (Ⅷ)					融点 (°C)	NMR-スペク トル ²⁾ (ppm) [J=Hz]	マススペク トル (m/e)
	n	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Rf-値 ¹⁾ (展開溶剤)	(in CDCl ₃)	M ⁺
15	1	H	Me	Me	Me	162.5 - 164.5 0.11 (B : 9 EA : 1)	3.37 (2H, s) ³⁾ , 6.65 (2H, d, [9]), 6.85 (2H, d, [9])	355
16	1	Me	H	Me	H	0.52 (B : 1 EA : 1)	3.30 (2H, s) ³⁾ , 6.60 (2H, d, [9]), 6.76 (2H, d, [9])	341
17	2	Me	H	t-Bu	H	0.15 (B : 5 EA : 1)	2.97 - 3.53 (2H, f) ³⁾ , 6.63 (2H, d, [9]), 6.77 (2H, d, [9])	397

参 考 例	 (VII)					融点 (°C) Rf 値 ¹⁾ (展開溶剤)	NMR - スペク トル ²⁾ (ppm) [J=Hz] (in CDCl ₃)	マススペク トル (m/e) M ⁺
	n	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵			
18	2	Me	Me	MeO	MeO	0.43 (B:1 EA:1)	323 (2H, f) ³⁾ , 6.61 (2H, d, [9]), 6.77 (2H, d, [9])	415
19	2	Me	Me	Me	Me	0.14 (B:10 EA:1)	328 (2H, s) ³⁾ , 6.61 (2H, d, [9]), 6.75 (2H, d, [9])	383

1) Rf 値 : シリカゲル薄層クロマトグラフィーによる

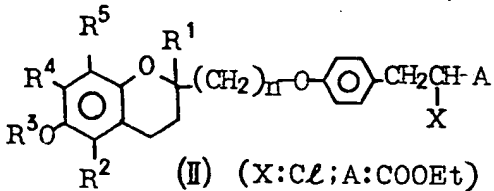
Rf 値

2) (VII) を特徴づけるシグナルの一部を示した。

3) 重水添加で消失する。f : broad singlet。

B : ベンゼン ; EA : 酢酸エチル

参考例 6 に準じて製造された , α -ハロゲノカ
カルボン酸エステル類 , (II) , は以下の物性値を
有する。

参考例	 (II) (X:Cl; A:COOEt)						融点 (°C)	NMR スペクトル ²⁾ δ (H数, 型) [J=Hz] in CDCl ₃
	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	TLC-R _f ¹⁾ (展開溶剤)	
	マススペクトル (m/e)							
20	1	H	Me	Ac	Me	Me	0.70 (B:9 EA:1)	2.7 (2H, dd) [10及び5] 3.13 (1H, dd) [15及び7.5] 3.30 (1H, dd) [15及び7.5] 4.05~4.46 (6H, m)
21	2	Me	Me	H	Me	Me ³⁾	0.42 (B:20 EA:1)	2.6 (2H, br. t) [6] 3.11 (1H, dd) [15及び7.5] 3.27 (1H, dd) [15及び7.5] 4.05~4.5 (6H, m)
22	1	Me	H	Ac	Me	H	0.45 (B:20 EA:1)	2.7 (2H, br. t) [6] 3.12 (1H, dd) [15及び7.5] 3.27 (1H, dd) [15及び7.5] 3.8~4.45 (5H, m)
23	2	Me	H	Ac	t-Bu	H	0.53 (B:10 EA:1)	2.7 (2H, br. t) [6] 3.11 (1H, dd) [15及び7.5] 3.27 (1H, dd) [15及び7.5] 4.03~4.50 (5H, m)
24	2	Me	Me	Ac	MeO	MeO	0.45 (B:9 EA:1)	2.6 (2H, br. t) [6] 3.10 (1H, dd) [15及び7.5] 3.27 (1H, dd) [15及び7.5] 4.07~4.46 (5H, m)
25	2	Me	Me	Ac	Me	Me	0.39 (B:20 EA:1)	2.6 (2H, br. t) [6] 3.06 (1H, dd) [15及び7.5] 3.32 (1H, dd) [15及び7.5] 4.05~4.45 (5H, m)

1) シリカゲル薄層クロマトグラフィーによる Rf 値

2) (II) を特徴づけるシグナルの一部を示した。

3) アミノ体 (VIII) ($R^1=R^2=R^4=R^5=Me$; $R^3=H$; $n=2$) (参考例 28) を原料とした。

B : ベンゼン ; EA : 酢酸エチル

参考例 26

参考例 1 に準じて、

2 - (6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 - クロマニル) エタノールと臭化ベンジルとを反応させ、ついで後処理および精製を行ない、

2 - (6 - ベンジルオキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 - クロマニル) エタノールを得た。

薄層クロマトグラフィーによる Rf 値 : 0.31

[シリカゲル ; 展開溶剤 : ベンゼン : 酢酸エチル = 10 : 1]

NMR スペクトル (δ ppm , $CDCl_3+D_2O$) :

1.31 (3 H , s) , 1.67 ~ 2.37 (4 H , m) ,
2.10 (3 H , s) , 2.17 (3 H , s) , 2.23
(3 H , s) , 2.65 (2 H , br.t , $J=6Hz$) ,

3.90 (2 H , t , J = 6 Hz) , 4.72 (2 H , s) , 7.3 ~ 7.65 (5 H , m)

マススペクトル (m/e) : 340 (M⁺)

参考例 27

参考例 2 に準じて、

2 - (6 - ベンジルオキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラ
メチル - 2 - クロマン) エタノールと p - ク
ロロニトロベンゼンとを反応させ、ついで後処
理、および精製を行ない、6 - ベンジルオキシ
- 2 - { 2 - (4 - ニトロフェノキシ) エチル
} - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマンを得た。

薄層クロマトグラフィーによる R_f 値 : 0.43

[シリカゲル、展開溶剤 : ベンゼン]

NMR スペクトル (δ ppm , CDCl₃) :

1.37 (3 H , s) , 1.90 (2 H , t , J = 6
Hz) , 2.11 (3 H , s) , 2.18 (3 H , s
) , 2.24 (3 H , s) , 2.0 - 2.3 (2 H 分 ,
重なりで判別不可) , 2.66 (2 H , t , J =
6 Hz) , 4.32 (2 H , t , J = 6 Hz) ,
4.73 (2 H , s) , 6.94 (2 H , d , J = 9

Hz) , 7.3 ~ 7.65 (5 H , m) , 8.20 (2 H ,
d , J = 9 Hz)

マススペクトル (m/e) : 461 (M⁺)

参考例 28

参考例 5 に準じて、

6 - ベンジルオキシ - 2 - { 2 - (4 - ニトロ
フェノキシ) エチル } - 2, 5, 7, 8 - テトラメチ
ルクロマンを接触還元した。反応混合物を実施
例 5 と同様に処理をおこなつて得られた粗成物
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、
ベンゼン : 酢酸エチル (4 : 1 v/v) で溶出す
る部分から 2 - { 2 - (4 - アミノフェノキシ)
エチル } - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テト
ラメチルクロマンを得た。

薄層クロマトグラフィーによる R_f 値 : 0.36

[シリカゲル ; 展開溶剤 : ベンゼン : 酢酸エチ
ル = 3 : 2]

NMR スペクトル (δ ppm , CDCl₃) :

1.32 (3 H , s) , 1.87 (2 H , t , J = 6
Hz) , 2.10 (6 H , s) , 2.15 (3 H , s) ,

2.0 - 2.3 (2 H 分 , 重なりで判別不可) ,
2.64 (2 H , br.t , J = 6 Hz) , 3.2 ~ 4.1
(2 H , br.s) , 4.12 (3 H , t , J = 6
Hz) , 6.60 (2 H , d , J = 9 Hz) , 6.75
(2 H , d , J = 9 Hz)

マスペクトル (m/e) : 341 (M⁺)]

31. 同第 6 2 頁最下行の「試験例 1 の記載」の後に下記の語句を挿入する。

「試験例 2 血糖低下作用

試験例 1 における化合物 A 及び比較化合物を粉末飼料 (MM-1 , 船橋農場) に 0.2 % 混合し、C₅₇BL/6J-Ob/Ob マウス (雄性 , 4 ケ月令 , 1 群 4 匹) に自由に 2 週間与えた。この間水は自由に与えた。試験終了時に尾静脈より血液を採血し、グルコースオキシダーゼ法にて血糖値を測定した。その結果、対照を 100 とすると、化合物 A は 57、比較化合物^は56 となり、すぐれた血糖低下作用を認めた。」

以上

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**